



(19)

(11) Publication number:

07089949 A

Generated Document.

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(21) Application number: 06172566

(51) Intl. Cl.: C07D295/08 A61K 31/495 A61K 31/495  
A61K 31/495 A61K 31/495

(22) Application date: 25.07.94

(30) Priority: 28.07.93 JP 05185839

(43) Date of application  
publication: 04.04.95(84) Designated  
contracting states:

(71) Applicant: SANTEN PHARMACEUT CO LTD

(72) Inventor: KAWASHIMA YOICHI  
MATSUMOTO JUNZO  
MATSUNO SEI  
SENDA TOSHIHIKO  
HIRANO YOSHIKO

(74) Representative:

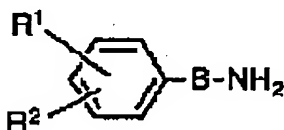
(54) NOVEL 1,4-  
(DIPHENYLALKYL)PIPERAZINE  
DERIVATIVE

(57) Abstract:

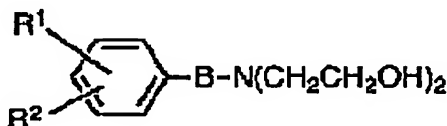
PURPOSE: To obtain the novel derivative useful for treating nerve dysfunction, diseases caused by immunopathy and endocrine abnormality, peptic ulcer, etc., having affinity for  $\square$  receptor, comprising a 1,4-(diphenylalkyl) piperazine derivative.

CONSTITUTION: A compound of formula I (R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are lower alkoxy; B is lower alkylene) [e.g. 2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethylamine] is reacted with 2-bromoethanol to provide a compound of formula II, which is treated with a halogenating agent such as thionyl chloride while stirring under cooling with ice to provide a compound of formula III (X is halogen) [e.g., N,N-bis(2-chloroethyl)-2-3,4-dimethoxyphenyl)ethylamine]. Then this compound is reacted with a compound of formula IV (A is lower alkylene) (e.g. 3-phenylpropylamine) to provide the objective novel 1,4-(diphenylalkyl)piperazine derivative of formula V.

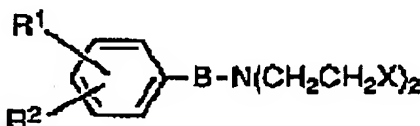
COPYRIGHT: (C)1995,JPO



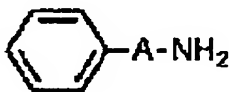
I



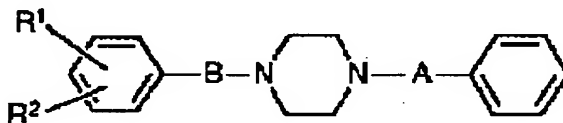
II



III



IV



V

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-89949

(43) 公開日 平成7年(1995)4月4日

(51) Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 295/08	A			
A 6 1 K 31/495	A A B			
	A A M	9454-4C		
	A A N			
	A C L			

審査請求 未請求 請求項の数22 O L (全 11 頁)

(21) 出願番号	特願平6-172566
(22) 出願日	平成6年(1994)7月25日
(31) 優先権主張番号	特願平5-185839
(32) 優先日	平5(1993)7月28日
(33) 優先権主張国	日本 (J P)

(71) 出願人	000177634 参天製薬株式会社 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号
(72) 発明者	河嶋 洋一 京都市西京区大原野西境谷町3丁目8番54号
(72) 発明者	松本 順三 兵庫県芦屋市若葉町6-1-1031
(72) 発明者	松野 聖 大阪府豊中市柴原町2丁目5番12号
(74) 代理人	弁理士 岸本 瑛之助 (外3名)

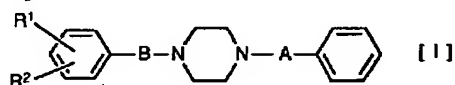
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規1, 4- (ジフェニルアルキル) ピペラジン誘導体

(57) 【要約】

【構成】一般式[I] で表わされる新規化合物。

【化1】

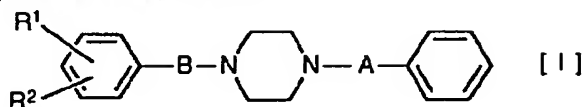


[式中、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は同一もしくは異なって低級アルコキシ基を示す。A および B は同一もしくは異なって低級アルキレン基を示す。]

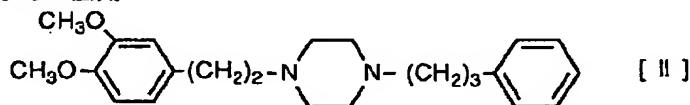
【効果】本発明化合物はσレセプターに対する親和性を有し、痴呆症、うつ病、精神分裂病、不安症等の脳神経機能障害、免疫異常や内分泌異常に伴う疾患、消化器系潰瘍等の治療剤として有用である。

\* びその塩類。

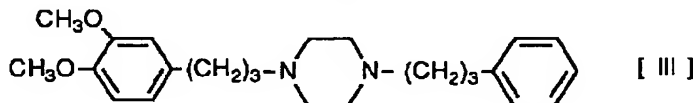
【化1】



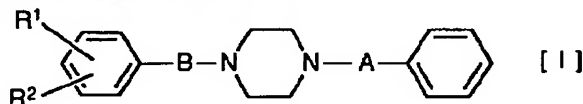
✕



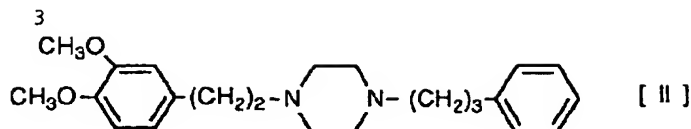
★



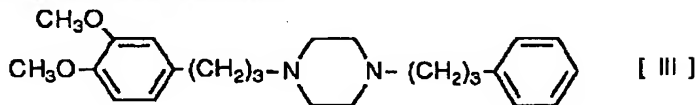
30☆【化4】



【145】



【請求項22】 下記式[III] で表わされる化合物また \* 【化6】  
はその塩類を有効成分とする脳神経機能障害治療剤。 \*



# 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、 $\sigma$ レセプターに対する親和性を有し、痴呆症、うつ病、精神分裂病、不安症等の脳神経機能障害、免疫異常や内分泌異常に伴う疾患、消化器系潰瘍等の治療剤として有用な新規1, 4-(ジフェニルアルキル)ピペラジン誘導体に関するものである。

## 【0002】

【従来の技術】 $\sigma$ レセプターに対する研究が最近数多くなされ、 $\sigma$ レセプターに対し強い親和性を有する化合物が痴呆症、うつ病、精神分裂病、不安症等の脳神経機能障害、免疫異常や内分泌異常に伴う疾患、消化器系潰瘍等の疾患の治療剤として有用であることが明らかとなりつつある (Journal of Neuropsychiatry 1, 7-15 (1989); Eur. J. Biochem., 200, 633-642 (1991); J. Pharmacol. Exp. Ther., 255, 1354-1359 (1990))。

【0003】一方、1, 4-(ジフェニルアルキル)ピペラジン誘導体が $\sigma$ レセプターに対し親和性を有することが報告されている (WO 91/09594)。しかしながら、この報告は主としてフェニル環が置換基を有しない化合物に関するものであり、フェニル環に置換基を導入することによる $\sigma$ レセプターに対する親和性に及ぼす影響については研究されていなかった。

【0004】目的、作用・効果は、本発明とは異なるが化合物の化学構造が本発明の化合物に近いものを報告している従来技術としては次の様なものがある。1, 4-(ジフェニルアルキル)ピペラジン誘導体の二つのフェニル環がいずれも置換基を有しない化合物や二つのフェニル環が共に置換基を有する化合物は既に数多く合成されている (Chem. Ber., 100, 3045 (1967); J. Pharm. Sci., 72, 304 (1983))。しかしながら、一つのフェニル環のみに置換基を有し、もう一つのフェニル環には置換基を有しない1, 4-(ジフェニルアルキル)ピペラジン誘導体についての研究報告は少ない。

【0005】例えば、一方のフェニル環が置換基を有せず、他方のフェニル環がアルコキシ基で置換された化合物として、3位がメトキシ基、2位がヒドロキシ基で置換された化合物 (Pharmazie 29, 189 (1970)) や2, 3, 4位がメトキシ基で置換された化合物 (特開昭55-83771) が報告されているにすぎない。無論、これらの化合物については、 $\sigma$ レセプターに対する親和性についての報告はされていない。

【0006】  
【発明が解決しようとする課題】1, 4-(ジフェニルアルキル)ピペラジン誘導体のフェニル環に置換基を導入することにより、 $\sigma$ レセプターに対する親和性がどのように変わるかについては未だ研究されておらず、置換基を導入することにより $\sigma$ レセプターに対して強い親和性を有する化合物を見出すことは重要な課題であった。

【0007】また、1, 4-(ジフェニルアルキル)ピペラジン誘導体の一つのフェニル環のみに置換基を導入することはあまり研究されておらず、このような化合物の合成研究も興味ある課題であった。

## 【0008】

【課題を解決するための手段】本発明者等は、一つのフェニル環のみに特定の置換基を導入した新規1, 4-(ジフェニルアルキル)ピペラジン誘導体の合成を行ない、 $\sigma$ レセプターに対する効果を検討した結果、2個のアルコキシ基を導入した化合物が $\sigma$ レセプターに対し強い親和性を有していることを見出した。

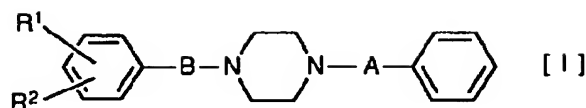
【0009】さらに、これらの化合物は $\sigma$ レセプターに対する親和性だけでなく、脳血管障害による学習障害に対する改善作用や脳内アセチルコリン量の増加作用も有しており、脳神経機能障害治療剤として特に有用であることを見出した。

## 【0010】

【発明の開示】本発明は下記一般式[I] で表わされる化合物およびその塩類 (以下、本発明化合物とする) およびそれらを有効成分とする脳神経機能障害治療剤に関するものである。

## 【0011】

【化7】



〔式中、 $R^1$  および  $R^2$  は同一もしくは異なって低級アルコキシ基を示す。A および B は同一もしくは異なって低級アルキレン基を示す。以下同じ。〕上記の定義をさらに詳しく説明すると、低級アルコキシとは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、*t*-ブトキシ、ヘキシルオキシ等の1～6個の炭素原子を有する直鎖または分枝のアルコキシを示し、低級アルキレンとは、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、(ジメチル)メチレン、(ジエチル)メチレン等の1～6個の炭素原子を有する直鎖または分枝のアルキレンを示す。

〔0012〕塩類としては、塩酸塩、硫酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩等の医薬として許容される塩類が挙げられる。

〔0013〕上記で規定された基について好ましい例を以下に詳しく説明する。

〔0014〕低級アルキレン基“A”および“B”の好ましい例としては、エチレン、プロピレンまたはブチレン基、即ち炭素数2～4個の直鎖のアルキレン基が挙げられる。“A”と“B”の組合わせの好ましい例としては、“A”がプロピレンで“B”がエチレン、“A”および“B”が共にプロピレン、“A”および“B”が共にエチレン、“A”がブチレンで“B”がエチレンの組合わせが挙げられる。特に好ましい例としては、“A”がプロピレンで“B”がエチレン、“A”および“B”＊

＊が共にプロピレンの組合わせが挙げられる。 $R^1$  および  $R^2$  の好ましい例はメトキシ基であり、特にそのメトキシ基が隣接した置換位に位置するのが好ましく、最も好ましくはメトキシ基が3-位と4-位に夫々位置している化合物である。

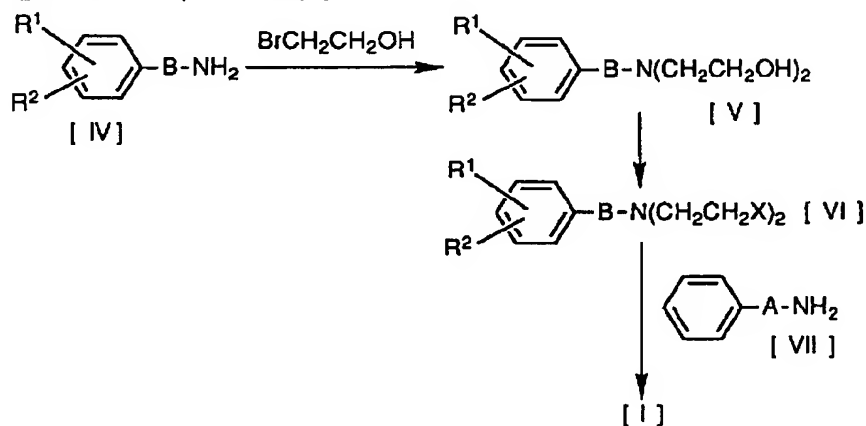
10 〔0015〕好ましい具体的化合物の例としては、1-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]-4-(3-フェニルプロピル)ピペラジン、1-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]-4-(2-フェニルエチル)ピペラジン、1-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]-4-(4-フェニルブチル)ピペラジン、1-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル]-4-(3-フェニルプロピル)ピペラジン、またはそれらの塩類が挙げられる。

20 〔0016〕特に好ましい具体的化合物の例としては、1-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]-4-(3-フェニルプロピル)ピペラジン、1-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル]-4-(3-フェニルプロピル)ピペラジン、またはそれらの塩類が挙げられる。

〔0017〕本発明化合物の代表的な合成法は下記1)、2)の方法である。

〔0018〕1)

〔化8〕

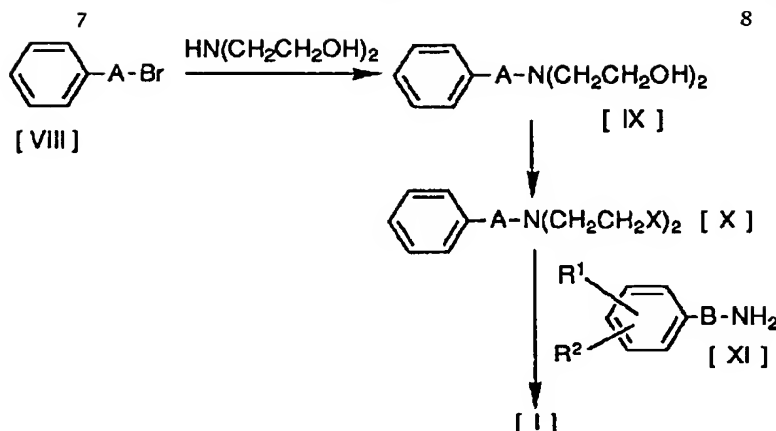


〔式中、Xはハロゲン原子または低級アルカンスルホニルオキシ基等の反応性基を示す。以下同じ。〕この方法は、式[IV]の化合物に2-ブロモエタノールを反応させて式[V]の化合物とした後、これに塩化チオニルまたはメタンスルホニルクロリド等を反応させ、式[V]の化合

物を式[VI]の化合物に導き、次いでこれに式[VII]のアミン誘導体を反応させ、本発明化合物[I]を得る方法である。

〔0019〕2)

〔化9〕



この方法は、方法1)と反応順序を変えたものであり、反応条件等は方法1)と同様である。

【0020】上記の方法によって得られた化合物は、常法により前述の様な塩類とすることができる。

【0021】一般式[I]で表わされる化合物には光学異性体が存在することもあるが、それらは全て本発明に含まれる。

【0022】本発明化合物の有用性を調べるべく、まず本発明化合物のσレセプターに対する親和性についての実験を行なった。詳細については後述の薬理試験の項で示すが、[<sup>3</sup>H](+)SKF-10047または[<sup>3</sup>H](+)-PTZを標識リガンドとしてσレセプターとの親和性を検討した結果、本発明化合物はσレセプターに対し強い親和性を示すことがわかった。

【0023】次に、脳内アセチルコリン量を増加させる化合物は、痴呆症等の治療剤として有用であると報告されていることから( The New England Journal of Medicine, 315, 1241-1245 (1986) )、Matsuno らの文献( Brain Research, 575, 315-319 (1992) )に基づき、ラット脳内のアセチルコリン量を測定したところ、本発明化合物はアセチルコリンの増加作用を示した。

【0024】また、脳血管障害による痴呆症の疾患モデルとして知られている虚血による学習障害モデル、すなわち Pulsinelli らの方法( Stroke 10, 267 (1979) )に基づき、動脈を閉塞し一過性脳虚血状態にしたラットを用いて実験を行ない、安松らの方法(日本薬理学会誌 90, 321(1987) )に準じて評価したところ、本発明化合物は学習障害に対する改善作用を有していた。

【0025】以上の薬理試験の結果から、本発明化合物はσレセプターに対して強い親和性を有しており、σレセプターが関与する疾患である痴呆症、うつ病、精神分裂病、不安症等の脳神経機能障害、免疫異常や内分泌異常に伴う疾患、消化器系潰瘍等の治療剤として広い医薬用途を有し、さらに脳内アセチルコリン量の増加作用や脳血管障害による学習障害に対する改善作用を有していることから、特に脳神経機能障害治療剤として有用であることがわかった。

20

【0026】ところで、ある種のピペラジン誘導体がモルヒネ様の身体依存性を有することが報告されている(特公昭61-33827)。その様な作用は、医薬品としては好ましいものではない。そこで、本発明化合物がモルヒネ様作用を示すかどうかについての実験を行なった。モルヒネ様作用を有する化合物は、μレセプターに対し強い親和性を有することが知られており、μレセプターに対する親和性が弱ければ、その化合物のモルヒネ様作用は弱いと判断することができる。本発明化合物のμレセプターに対する親和性を[<sup>3</sup>H]DAMGOを標識リガンドとして調べた。その結果、本発明化合物のμレセプターに対する親和性は弱く、本発明化合物は実質上モルヒネ様作用を示さないことがわかった。

【0027】ある化合物を医薬品として応用するには、効果発現量と副作用発現量の差が大きいたことが好ましい。すなわち、本発明においてはσレセプターとの親和性が強く、μレセプターに対する親和性が弱いことが好ましいこととなり、後述の実験結果は本発明化合物が医薬品として優れたものであることを立証するものである。

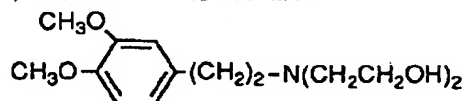
【0028】本発明化合物の投与方法としては経口、非経口のいずれでも良く、投与剤型としては錠剤、カプセル剤、軟カプセル剤、顆粒剤、注射剤等が挙げられ、通常の製剤方法として汎用されている技術を用いて製剤化することができる。例えば、錠剤、カプセル剤、軟カプセル剤、顆粒剤等の経口剤は、必要に応じて、乳糖、デンプン、結晶セルロース、植物油等の増量剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン等の結合剤、カルボキシメチルセルロースカルシウム等の崩壊剤、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、シリコン樹脂等のコーティング剤、ゼラチン皮膜等の皮膜剤を用いて製剤化することができる。投与量は症状、剤型等により適宜選択されるが、通常1日1mg~1000mgを1回または数回に分けて投与すればよい。

【0029】

50 【参考実施例(中間体の製造)】

## 参考例1

N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)-2-(3, 4-ジメトキシフェニル)エチルアミン(参考化合物1-\*



2-(3, 4-ジメトキシフェニル)エチルアミン(20 g)および2-ブロモエタノール(73.4 g)のエタノール(250 ml)溶液に炭酸カリウム(50.2 g)を加え、24時間還流する。不溶物をろ去し、減圧濃縮後、クロロホルム(300 ml)を加える。この溶液を10%炭酸水素ナトリウム水溶液、ついで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、標記化合物13.5 g(46%)を得る。

【0030】IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3383, 2941, 1516, 1464, 1262, 1236, 1142, 1029

【0031】参考例1と同様の方法を用いて以下の化合物が得られた。

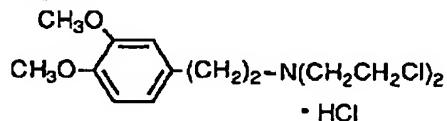
【0032】N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)-3-(3, 4-ジメトキシフェニル)プロピルアミン(参考化合物1-2)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3386, 2941, 1515, 1463, 1261, 1156, 1029, 764

【0033】参考例2

N, N-ビス(2-クロロエチル)-2-(3, 4-ジメトキシフェニル)エチルアミン塩酸塩(参考化合物2-1)

【化11】



N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)-2-(3, 4-ジメトキシフェニル)エチルアミン(参考化合物1-1, 10.9 g)のクロロホルム(50 ml)溶液に、氷冷下塩化チオニル(14.4 g)を滴下後、45分間還流する。反応液を減圧濃縮し、イソプロパノールを加えて標記化合物10.2 g(74%)を得る。

【0034】mp 147~149°C

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2326, 1520, 1466, 1268, 1238, 1159, 1140, 1028

【0035】参考例2と同様の方法を用いて以下の化合物を得た。

【0036】N, N-ビス(2-クロロエチル)-3-(3, 4-ジメトキシフェニル)プロピルアミン塩酸塩(参考化合物2-2)

\*1)

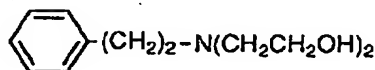
【化10】

mp 112-123°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

10 IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2394, 1519, 1471, 1263, 1234, 1157, 1138, 1025  
【0037】参考例3

N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)-2-フェニルエチルアミン(参考化合物3-1)

【化12】



2-フェニルエチルブロミド(20 g)のエタノール(100 ml)溶液にN, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミン(90.8 g)およびヨウ化ナトリウム(21.6 g)を加え、3時間還流する。反応液を減圧濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮し、標記化合物17.5 g(77%)を得る。

【0038】IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3382, 3026, 2947, 1495, 1455, 1047, 747, 700

30 【0039】参考例3と同様の方法を用いて以下の化合物を得た。

【0040】N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)-3-フェニルプロピルアミン(参考化合物3-2)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3373, 2943, 1496, 1454, 1031, 749, 700

【0041】N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)-4-フェニルブチルアミン(参考化合物3-3)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3377, 2936, 1496, 1454, 1041, 748, 700

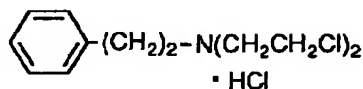
40 【0042】N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)-5-フェニルペンチルアミン(参考化合物3-4)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3378, 2934, 1495, 1453, 1043, 747, 699

【0043】参考例4

N, N-ビス(2-クロロエチル)-2-フェニルエチルアミン塩酸塩(参考化合物4-1)

【化13】



11

N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)-2-フェニルエチルアミン(参考化合物3-1、33.5g)のクロホルム(160ml)溶液に、氷冷却攪拌下塩化チオニル57.1gを滴下する。反応液を室温で10分攪拌し、さらに1時間還流する。反応液を減圧濃縮後、酢酸エチルおよびイソプロピルエーテルを加え得られる結晶を濾取し、標記化合物39.2g(87%)を得る。

【0044】mp 116~117°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3008, 2423, 1498, 1479, 1456, 760, 746, 704

【0045】参考例4と同様の方法を用いて、以下の化合物を得た。

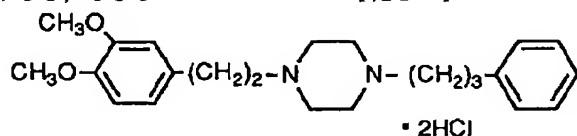
【0046】N, N-ビス(2-クロロエチル)-3-フェニルプロピルアミン塩酸塩(参考化合物4-2)

mp 98~100°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2965, 2360, 1484, 1458, 1325, 936, 753, 696

10

\*



N, N-ビス(2-クロロエチル)-2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチルアミン塩酸塩(参考化合物2-1、0.69g)および3-フェニルプロピルアミン(0.41g)のジメチルホルムアミド(20ml)溶液に、炭酸カリウム(0.83g)およびヨウ化ナトリウム(0.90g)を加え、70°Cで2時間攪拌する。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を水、ついで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる油状物をエタノールに溶解し、6N塩酸(2ml)を加え、この溶液を減圧濃縮して標記化合物(化合物1-1)0.68g(77%)を得る。

【0050】mp 258~260°C (分解)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3977, 2355, 1518, 1265, 1140, 1028, 754, 704

【0051】実施例1の方法と同様の方法を用いて、以下の化合物を得た。

【0052】1-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]-4-(2-フェニルエチル)ピペラジン二塩酸塩(化合物1-2)

mp 268~272°C (分解)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3430, 2938, 2300, 1519, 1447, 1264, 1234, 1026

【0053】1-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]-4-ベンジルピペラジン二塩酸塩(化合物1-3)

12

\*【0047】N, N-ビス(2-クロロエチル)-4-フェニルブチルアミン塩酸塩(参考化合物4-3)

mp 100~112°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2945, 2459, 1487, 1444, 1420, 926, 741, 698

【0048】N, N-ビス(2-クロロエチル)-5-フェニルペンチルアミン塩酸塩(参考化合物4-4)

mp 69~75°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2937, 2859, 2459, 1454, 901, 742, 695

【0049】

【実施例】

実施例1

1-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]-4-(3-フェニルプロピル)ピペラジン二塩酸塩(化合物1-1)

【化14】

mp 250~253°C (分解)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2978, 2360, 1520, 1467, 1267, 1236, 1149, 1027

【0054】1-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]-4-(4-フェニルブチル)ピペラジン二塩酸塩(化合物1-4)

mp 280°C以上 (エタノール)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2361, 1522, 1469, 1445, 1264, 1162, 1027, 696

【0055】1-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル]-4-(2-フェニルエチル)ピペラジン二塩酸塩(化合物1-5)

mp 254°C (分解、エタノール)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2360, 1518, 1455, 1236, 1139, 1028, 754, 703

【0056】1-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル]-4-(3-フェニルプロピル)ピペラジン二塩酸塩(化合物1-6)

mp 254~257°C (分解、メタノール)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2984, 2394, 1515, 1452, 1258, 1235, 1155, 1029

【0057】1-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル]-4-(4-フェニルブチル)ピペラジン二塩酸塩(化合物1-7)

mp 256~259°C (分解、エタノール)

50 IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2377, 1514, 1451,

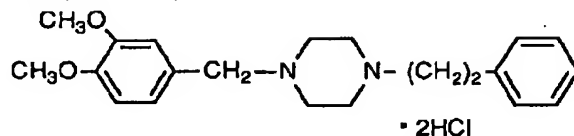


13

1258, 1234, 1156, 1029, 699

【0058】実施例2

1-(3, 4-ジメトキシベンジル)-4-(2-フェニル



N, N-ビス(2-クロロエチル)-2-フェニルエチルアミン塩酸塩(参考化合物4-1, 1.0g)、3, 4-ジメトキシベンジルアミン(1.2g)、炭酸カリウム(1.5g)およびヨウ化ナトリウム(1.1g)をジメチルホルムアミド(35ml)に懸濁させ、この懸濁液を30~38℃で2.5時間攪拌する。反応液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトで精製後、メタノールに溶解する。このメタノール溶液に濃塩酸を加え、析出する結晶を濾取し、標記化合物0.8g(55%)を得る。

【0059】mp 約280℃ (分解)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3447, 2980, 2335, 1590, 1520, 1449, 1265, 1245, 1159, 1022, 949, 914, 760, 701, 650

【0060】実施例2の同様の方法を用いて、以下の化合物を得た。

【0061】・1-(3, 4-ジメトキシベンジル)-4-(3-フェニルプロピル)ピペラジン二塩酸塩(化合物2-2)

mp 257~260℃ (分解, エタノール)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2362, 1523, 1453, 1276, 1166, 1020, 750, 699

【0062】・1-[2-(2, 5-ジメトキシフェニル)エチル]-4-(3-フェニルプロピル)ピペラジン二塩酸塩(化合物2-3)

mp 240℃ (分解, エタノール)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2990, 2391, 1501, 1467, 1227, 1044, 959, 699

【0063】・1-(3, 4-ジメトキシベンジル)-4-(4-フェニルブチル)ピペラジン二塩酸塩(化合物2-4)

mp 255℃ (分解, エタノール)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2945, 2338, 1519, 1445, 1267, 1164, 1023, 761

【0064】・1-[2-(3, 4-ジメトキシフェニル)エチル]-4-(5-フェニルペンチル)ピペラジン二塩酸塩(化合物2-5)

mp 260~268℃ (分解, エタノール)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2932, 2338, 1521,

14

\*ニルエチル)ピペラジン二塩酸塩(化合物2-1)

【化15】

1453, 1263, 1162, 1144, 700

【0065】[製剤例]本発明化合物[I]の製剤処方の一例を以下に示す。

【0066】

(錠剤)

本発明化合物	1mg
乳糖	120mg
結晶セルロース	38mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	5mg
ヒドロキシプロピルセルロース-L	5mg
ステアリン酸マグネシウム	1mg
計	170mg

【0067】

本発明化合物	5mg
乳糖	175mg
結晶セルロース	68mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	10mg
ヒドロキシプロピルセルロース-L	10mg
ステアリン酸マグネシウム	2mg
計	270mg

【0068】

(軟カプセル)

本発明化合物	50mg
植物油	150mg
ゼラチン皮膜	140mg
計	340mg

【0069】

(注射剤)

本発明化合物	100mg
塩化ナトリウム	0.9g
水酸化ナトリウム	適量
滅菌精製水	適量
計	100ml

【0070】

【発明の効果】

「薬理試験」

1. 本発明化合物の有用性を調べるべく、σレセプターに対する親和性についての実験を行なった。

【0071】1-1. 標識リガンドとして [ $^3\text{H}$ ]

(+)SKF-10047を用いた実験

Matsuno らの文献 (European Journal of Pharmacology 231, 451-457 (1993))に準じて、以下の方法によりσ

レセプターに対する親和性を求めた。

【0072】(実験方法) 膜標品の調製はTamらの論文(Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80, 6703-6707(1983))に準じて、以下の方法により行なった。

【0073】Hartley系モルモット(体重300~400g)から脳を摘出し、脳重量の8倍量のトリス-塩酸緩衝液(50mM、pH7.7、0.32Mのショ糖を含む)中でホモジナイズした後、遠心して上清を得た。その上清を20分間超遠心して得られたペレットをトリス-塩酸緩衝液(50mM、pH7.7、以下同じ)に懸濁し、再度遠心することにより膜標品を得た。

【0074】予め[<sup>3</sup>H](+)-SKF-10047の特異的結合量を次の手法で求めておいた。トリス-塩酸緩衝液に懸濁させた膜標品に、トリス-塩酸緩衝液に溶解させた[<sup>3</sup>H](+)-SKF-10047(5nM)を加え(被験化合物は加えず)、25℃で30分間反応させた。反応終了後、反応液をガラスフィルターで吸引ろ過し、フィルター上の放射能を液体シンチレーションカウンターで測定し、総結合量を求めた。また、膜標品に[<sup>3</sup>H](+)-SKF-10047(5nM)と放射活性を持たない(+)-SKF-10047(100μM)の混合物を添加し(被験化合物は加えず)、上記と同様の方法を用いて膜標品との結合量を求め、非特異的結合量とした。このようにして得られた総結合量と非特異的結合量との差を特異的結合量とした。

【0075】次に、膜標品と[<sup>3</sup>H](+)-SKF-10047の結合量を被験化合物の存在下で測定し、被験化合物の濃度を変えることにより、先に求めた[<sup>3</sup>H](+)-SKF-10047の特異的結合量が50%抑制される被験化合物の濃度(IC<sub>50</sub>)を求めた。

【0076】(結果) 表1に実験結果の一例として、化合物1-1、化合物1-2および化合物1-3についての結果を示す。

【0077】

【表1】

	IC <sub>50</sub> (nM)
化合物1-1	0.34
化合物1-2	9.32
化合物1-3	4.28

表1に示されるように、本発明化合物は[<sup>3</sup>H](+)-SKF-10047の特異的結合量を低濃度で顕著に阻害することが認められ、本発明化合物はσレセプターに対し強い親和性を有することが判明した。

【0078】1-2. 標識リガンドとして[<sup>3</sup>H](+)-PTZを用いた実験

DeHaven-Hudkinsらの文献(Eur. J. Pharmacol., 227, 371-378 (1992))に準じて、[<sup>3</sup>H](+)-PTZ

を標識リガンドとして用い、以下の方法によりσレセプターに対する親和性を求めた。

【0079】(実験方法) 膜標品の調製はTamらの論文(Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 80, 6703-6707 (1983))に準じて、以下の方法により行なった。

【0080】Hartley系モルモット(体重300~400g)から脳を摘出し、脳重量の8倍量のトリス-塩酸緩衝液(50mM、pH7.7、0.32Mのショ糖を含む)中でホモジナイズした後、遠心して上清を得た。その上清を20分間超遠心して得られたペレットをトリス-塩酸緩衝液(50mM、pH7.7、以下同じ)に懸濁し、再度遠心することにより膜標品を得た。

【0081】予め[<sup>3</sup>H](+)-PTZの特異的結合量を次の手法で求めておいた。トリス-塩酸緩衝液に懸濁させた膜標品に、トリス-塩酸緩衝液に溶解させた[<sup>3</sup>H](+)-PTZ(5nM)を加え(被験化合物は加えず)、37℃で150分間反応させた。反応終了後、反応液をガラスフィルターで吸引ろ過し、フィルター上の放射能を液体シンチレーションカウンターで測定し、総結合量を求めた。また、膜標品に[<sup>3</sup>H](+)-PTZ(5nM)と放射活性を持たない(+)-PTZ(100μM)の混合物を添加し(被験化合物は加えず)、上記と同様の方法を用いて膜標品との結合量を求め、非特異的結合量とした。このようにして得られた総結合量と非特異的結合量との差を特異的結合量とした。

【0082】次に、膜標品と[<sup>3</sup>H](+)-PTZの結合量を被験化合物の存在下で測定し、被験化合物の濃度を変えることにより、先に求めた[<sup>3</sup>H](+)-PTZの特異的結合量が50%抑制される被験化合物の濃度(IC<sub>50</sub>)を求めた。

【0083】(結果) 表2に実験結果の一例として、化合物1-1、化合物1-2、化合物1-4および化合物1-6についての結果を示す。結果は4~11例の平均値で示す。

【0084】

【表2】

	IC <sub>50</sub> (nM)
化合物1-1	33.1
化合物1-2	18.0
化合物1-4	10.7
化合物1-6	14.9

表2に示されるように、[<sup>3</sup>H](+)-SKF-10047を標識リガンドとして検討した場合と同様に、本発明化合物が[<sup>3</sup>H](+)-PTZの特異的結合量を低濃度で顕著に阻害し、σレセプターに対し強い親和性を有することが認められた。

【0085】2. 脳内アセチルコリン量の増加効果に関する実験

脳内アセチルコリン量を増加させる化合物は、痴呆症等の治療剤として有用であると報告されていることから

(The New England Journal of Medicine, 315, 1241-1245 (1986))、ラット脳内アセチルコリン量に対する本発明化合物の作用について実験を行なった。

【0086】(実験方法)ラット脳内アセチルコリン量は、Matsuno らの文献 (Brain Research, 575, 315-319 (1992)) に基づき、脳内マイクロダイヤリシス法を用いて以下のような方法で測定した。

【0087】Wistar系雄性ラット (体重280~300g) のラット脳内にプローブを挿入し、3  $\mu$ M硫酸エゼ\*

\*リン含有リンゲル液を灌流して、プローブから回収されるアセチルコリンを高速液体クロマトグラフ法で定量した。ラット脳内アセチルコリン量を経時的に測定し、安定した時点で、1%メチルセルロース液に懸濁させた被験化合物を経口投与し、脳内アセチルコリン量を求めた。被験化合物を投与しないラットの脳内アセチルコリン量 (6例の平均) をコントロールとし、コントロールを100としたときの値で結果 (被験化合物投与後30分における3~7例の平均値) を表3に示した。

【0088】(結果)

【表3】

	投与量 (mg/kg)	コントロールを100とした時の値
化合物1-1	10	154.3
	20	170.0
化合物1-4	40	146.2
	80	164.9
化合物1-6	20	146.1
	40	176.9

表3に示されるように、本発明化合物が脳内アセチルコリン量を増加させる優れた効果を有することが認められた。

【0089】3.  $\mu$ レセプターとの親和性に関する実験 Nabeshima らの文献 (Eur. J. Pharmacol., 114, 197-207 (1985)) に準じて、以下の方法により  $\mu$ レセプターに対する親和性を求めた。なお、 $\mu$ レセプターの

[ $^3$ H] 標識リガンドとしては、高い  $\mu$ レセプター選択性が報告されている [ $^3$ H] DAMGO を用いた (Br. J. Pharmacol., 77, 461-469 (1982))。

【0090】(実験方法) 膜標品の調製は Kosterlitz らの論文 (Br. J. Pharmacol., 68, 333-342 (1980)) に準じて、以下の方法により行った。

【0091】Wistar系雄性ラット (体重約300g) から脳を摘出し、脳重量の20倍量のトリス-塩酸緩衝液 (50mM, pH7.7, 以下同じ) 中でホモジナイズした後、15分間超遠心してベレットを得た。このベレットをトリス-塩酸緩衝液に懸濁後、37℃で30分間インキュベーションし、15分間超遠心して得られたベレットを膜標品とした。

【0092】予め [ $^3$ H] DAMGO の特異的結合量を次の手法で求めておいた。トリス-塩酸緩衝液に懸濁させた膜標品に、トリス-塩酸緩衝液に溶解させた [ $^3$ H] DAMGO (1nM) を加え (被験化合物は加えず)、25℃で30分間反応させた。反応終了後、反応液をガラスフィルターで吸引ろ過し、フィルター上の放射能を液体シンチレーションカウンターで測定し、総結合量を求めた。また、膜標品に [ $^3$ H] DAMGO

(1nM) と5  $\mu$ Mナロキソンの混合物を添加し (被験化合物は加えず)、上記と同様の方法を用いて膜標品との結合量を求め、非特異的結合量とした。このようにして得られた総結合量と非特異的結合量との差を特異的結合量とした。

【0093】次に、膜標品と [ $^3$ H] DAMGO の結合量を被験化合物の存在下で測定し、被験化合物の濃度を変えることにより、先に求めた [ $^3$ H] DAMGO の特異的結合量が50%抑制される被験化合物の濃度 ( $IC_{50}$ ) を求めた。

【0094】(結果) 実験結果の一例を示すと、化合物1-1、化合物1-2および化合物1-3では  $IC_{50}$  は10,000nM以上であり、本発明化合物は [ $^3$ H] DAMGO の特異的結合量をほとんど阻害しないことが認められた。このことより、本発明化合物の  $\mu$ レセプターに対する親和性は非常に弱く、モルヒネ様作用をほとんど示さないことが判明した。

【0095】以上の薬理試験の結果から、本発明化合物は  $\sigma$ レセプターに対し強い親和性を有し、かつ、モルヒネ様作用をほとんど示さず、 $\sigma$ レセプターが関与する疾患である痴呆症、うつ病、精神分裂病、不安症等の脳神経機能障害、免疫異常や内分泌異常に伴う疾患、消化器系潰瘍等の治療剤として広い医薬用途を有し、さらに、脳内アセチルコリン量の増加効果や脳血管障害に基づく学習障害に対する改善効果を考え合わせると、特に脳神経機能障害治療剤として優れたものであることが明らかである。

フロントページの続き

(72)発明者 千田 俊彦  
大阪府岸和田市三田町425番地

(72)発明者 平野 佳子  
奈良市鳥見町4丁目2番17-502号